

CARACTERÍSTICAS GERAIS

► DESCRIÇÃO

Doença infecciosa febril aguda, imunoprevenível, de evolução abrupta e gravidade variável, com elevada letalidade nas suas formas graves. O agente etiológico é transmitido por artrópodes (vetores), da família Culicidae, habitualmente conhecidos como mosquitos e pernilongos. A importância epidemiológica decorre da gravidade clínica, da elevada letalidade e do potencial de disseminação e impacto, sobretudo quando a transmissão for urbana, por *Aedes aegypti*.

► AGENTE ETIOLÓGICO

O vírus da febre amarela é um arbovírus do gênero *Flavivirus*, protótipo da família Flaviviridae (VASCONCELOS, 2003).

► HOSPEDEIROS E RESERVATÓRIOS

No ciclo silvestre da febre amarela, os primatas não humanos (PNHs) são considerados os principais hospedeiros, amplificadores do vírus, e são vítimas da doença assim como o ser humano, que, nesse ciclo, apresenta-se como hospedeiro acidental. No ciclo silvestre, as principais espécies de culicídeos (mosquitos silvestres) implicadas na transmissão são *Haemagogus janthinomys* e *Haemagogus leucocelaenus*, além de diversas espécies do gênero *Sabethes*. Os mosquitos são considerados os verdadeiros reservatórios do vírus da febre amarela, pois, uma vez infectados, permanecem assim durante toda a vida. No ciclo urbano, não registrado no Brasil desde 1942, o ser humano é o principal hospedeiro com importância epidemiológica, e as espécies de culicídeos (mosquitos vetores) implicadas na transmissão são do gênero *Aedes*, principalmente o *Ae. aegypti*, mantendo-se um ciclo homem-mosquito (TAUIL, 2010; BRASIL, 2017).

► MODO DE TRANSMISSÃO

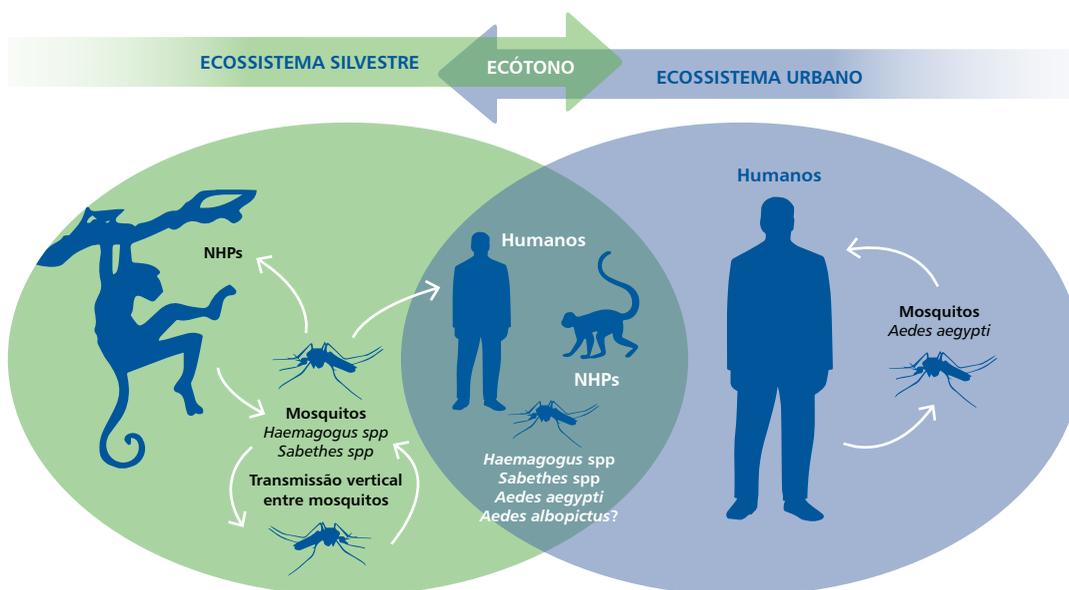
Não há transmissão de pessoa a pessoa. O vírus é transmitido pela picada dos mosquitos transmissores infectados. Apenas as fêmeas transmitem o vírus, pois o repasto sanguíneo provê nutrientes essenciais para a maturação dos ovos e, conseqüentemente, a completude do ciclo gonotrófico. Nos mosquitos, a transmissão também ocorre de forma vertical, na qual as fêmeas podem transferir o vírus para a sua prole, favorecendo a manutenção do vírus na natureza.

No ciclo urbano, a transmissão ocorre a partir de vetores urbanos (*Ae. aegypti*) infectados. No ciclo silvestre, os transmissores são mosquitos com hábitos predominantemente silvestres, sendo os gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* os mais importantes na América Latina (Figura 1). No Brasil, a espécie *Haemagogus janthinomys* destaca-se na transmissão, embora o *Haemagogus leucocelaenus* tenha assumido maior importância em algumas áreas nas últimas décadas. Outras espécies encontradas naturalmente infectadas com vírus e que possivelmente contribuem na

manutenção do vírus na natureza são: *Haemagogus albomaculatus*, *Sabethes glaucodaemon*, *Sabethes chloropterus*, *Sabethes cyaneus*, *Sabethes soperi*. Algumas espécies documentadas com o vírus, como *Aedes serratus*, *Aedes scapularis*, *Psorophora ferox* e *Aedes albopictus*, necessitam de mais estudos para avaliação de sua importância na epidemiologia do vírus na natureza.

Atualmente, deve-se considerar a sobreposição de ecossistemas e ecótono de transmissão. Nas últimas décadas, a combinação progressiva de vários fatores tem contribuído para expandir gradativamente a sobreposição dos ecossistemas (silvestre e antrópico), bem como para aproximar o ciclo silvestre da febre amarela (por *Haemagogus* sp.) e o território onde vivem as espécies sinantrópicas, o que pode facilitar infecções humanas e, cada vez mais, favorecer o ressurgimento da transmissão urbana por *Aedes aegypti* (POSSAS *et al.*, 2018).

FIGURA 1 — Dinâmica de transmissão do vírus da febre amarela, principalmente nos anos recentes no bioma Mata Atlântica



Fonte: POSSAS *et al.*, 2018.

► PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Varia de três a seis dias, e, em situações esporádicas, considera-se que pode se estender por até 15 dias (VASCONCELOS, 2003).

► PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

Compreende dois ciclos: um intrínseco, que ocorre nos hospedeiros, tanto no homem como nos PNHs (macacos), e outro extrínseco, que ocorre nos vetores. A viremia humana dura em torno de sete dias, que se inicia entre 24 e 48 horas antes do aparecimento dos sintomas e estende-se até três a cinco dias após o início da doença, período em que o homem pode infectar os mosquitos transmissores. Nos PNHs, a doença ocorre de forma similar ao homem, com período de transmissibilidade semelhante (ARAÚJO *et al.*, 2011; ALMEIDA *et al.*, 2014; BRASIL, 2017).

Nos mosquitos, o ciclo extrínseco se dá após o repasto no hospedeiro com sangue infectado. Na infecção dos vetores, o vírus migra para as glândulas salivares, em que se replica depois de 8 a 12 dias de incubação. A partir desse momento, a fêmea do mosquito é capaz de transmitir o vírus até o final de sua vida, que pode variar entre seis e oito semanas, aproximadamente (WORLD HEALTH ORGANIZATION; ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2005).

► SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade é universal e a infecção confere imunidade duradoura, podendo se estender por toda a vida. Os filhos de mães imunes podem apresentar imunidade passiva e transitória durante os primeiros meses de vida.

A suscetibilidade também parece ser universal para os PNHs, considerando-se a similaridade da infecção. Todos os gêneros de PNH testados das Américas foram susceptíveis à infecção. Assim como nos humanos, a imunidade é duradoura também para os PNHs.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro clínico da febre amarela pode variar desde infecções assintomáticas até quadros graves e fatais. As formas leves ou infecções assintomáticas representam a maioria dos casos (40% a 60%). O quadro clínico clássico caracteriza-se pelo início súbito de febre alta, cefaleia intensa e duradoura, inapetência, náuseas e mialgia. O sinal de Faget (bradicardia acompanhando febre alta) pode ou não estar presente (BRASIL, 2017).

Nas formas leves e moderadas, que representam entre 20% e 60% dos casos, os sinais e os sintomas duram entre dois e quatro dias, que geralmente são aliviados com tratamento sintomático, antitérmicos e analgésicos (BRASIL, 2017).

As formas graves e malignas representam aproximadamente de 20% a 40% dos casos, para os quais a evolução para o óbito pode ocorrer entre 20% e 50% dos registros. Nas formas graves, cefaleia e mialgia ocorrem com maior intensidade e podem estar acompanhadas de náuseas e vômitos frequentes, icterícia, oligúria e manifestações hemorrágicas, como epistaxe, hematêmese e metrorragia. O quadro clínico típico caracteriza-se por manifestações de insuficiência hepática e renal, tendo em geral apresentação bifásica, com um período inicial prodrômico (infecção) e um toxêmico, que surge após uma aparente remissão. Após o período de remissão dos sintomas, que pode levar de 6 a 48 horas entre o 3º e o 5º dia de doença, ocorre o agravamento da icterícia, insuficiência renal e fenômenos hemorrágicos de maior intensidade, em muitos casos, evoluindo para óbito em aproximadamente uma semana (BRASIL, 2017).

- **Período de infecção:** dura em torno de três dias; tem início súbito e sintomas inespecíficos, como febre, calafrios, cefaleia, lombalgia, mialgias generalizadas, prostração, náuseas e vômitos.
- **Período de remissão:** ocorre declínio da temperatura e diminuição da intensidade dos sintomas, provocando uma sensação de melhora no paciente. Dura de poucas horas a até, no máximo, dois dias.

- **Período toxêmico:** reaparece a febre, e a diarreia e os vômitos têm aspecto de borra de café. Instala-se quadro de insuficiência hepatorenal caracterizado por icterícia, oligúria, anúria e albuminúria, acompanhado de manifestações hemorrágicas: gengivorragias, epistaxe, otorragia, hematêmese, melena, hematúria, sangramentos em locais de punção venosa e prostração intensa, além de comprometimento do sensório, com obnubilação mental e torpor, havendo evolução para coma e morte. O pulso torna-se mais lento, apesar da temperatura elevada. Essa dissociação pulso-temperatura é conhecida como sinal de Faget.

É uma doença dinâmica com possibilidade de piora importante em período de horas ou dias.

A evolução para o óbito ocorre em 7 a 14 dias; na grande maioria dos casos, deve-se à insuficiência hepática fulminante. Sepses bacteriana e fúngica, hemorragias e arritmias cardíacas podem ocorrer. Portanto também pode haver óbito devido a choque distributivo séptico, choque hipovolêmico devido a hemorragias, choque cardiogênico devido à miocardite e arritmias ou a choque misto com mais de uma forma simultaneamente. Há relatos de morte súbita tardia atribuída à complicação cardíaca.

Para mais informações, acesse o *Manual de Manejo Clínico da Febre Amarela do Ministério da Saúde* (BRASIL, 2020a).

DIAGNÓSTICO

▶ DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exames específicos

Sorologia

Pode ser realizada pelo método de captura de anticorpos da classe IgM, pela técnica ELISA (do inglês, *enzyme-linked immunosorbent assay*), a partir do sétimo dia de início de sintomas (amostra conservada em freezer a -20°C). A análise do resultado deve ser realizada também com base nos dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Os casos que apresentarem resultado reagente para febre amarela devem ser avaliados quanto à possibilidade de infecções recentes por outros *Flavivirus*, como dengue e Zika, devido à possibilidade de reação cruzada e/ou inespecífica, assim como no caso da vacinação recente contra a febre amarela.

Outros métodos sorológicos, ainda que menos frequentemente utilizados, são:

- O teste de inibição da hemaglutinação, que deve ser realizado em amostras pareadas do período de fase aguda e convalescente da doença, com intervalo de 14 a 21 dias entre a 1ª e a 2ª coleta de amostra.
- O teste de pesquisa de anticorpos da classe IgG, que é realizado pela técnica de ELISA e também requer cuidado na interpretação, pois não indica infecção recente e ainda requer apoio dos dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais para conclusão do diagnóstico.
- O teste de soroneutralização, que mede anticorpos neutralizantes contra o vírus da febre amarela e que pode ser realizado em culturas de células e/ou em camundongos.

Isolamento viral: consiste na pesquisa de vírus com base na cultura em células de C6/36; vero e/ou em camundongos recém-nascidos.

Pesquisa de genoma viral: realizada pela técnica da transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR/RT-qPCR), podendo ser feita em amostras de sangue, urina, líquor, soro ou tecidos – incluindo-se os de humanos, animais vertebrados (PNH) e invertebrados (vetores). Para o isolamento viral e a pesquisa do genoma (RT-PCR/RT-qPCR), as amostras devem ser obtidas na fase inicial da doença, preferencialmente até o décimo dia após o início dos sintomas, e conservadas em ultrabaixas temperaturas (em freezer, a -70°C). A diferenciação do vírus selvagem e do vírus vacinal é realizada por meio da técnica da PCR ou de sequenciamento.

Pesquisa de antígeno viral: a detecção de antígeno viral (imuno-histoquímica) pode ser realizada em amostras de tecidos (principalmente do fígado e, adicionalmente, do baço, do pulmão, dos rins, do coração e do cérebro, coletadas, preferencialmente, até 24 horas após óbito). As amostras devem ser conservadas em temperatura ambiente, em formalina tamponada a 10%. A pesquisa do antígeno viral deve ser acompanhada do exame histopatológico do fígado e de outros tecidos coletados, em que se espera a apresentação das lesões sugestivas de infecção recente por febre amarela, como a necrose médio-lobular ou médio-zonal, e a presença de corpúsculos acidófilos de *Councilman-Rocha Lima* no fígado.

Informações adicionais acerca de material a ser coletado e da técnica a ser realizada encontram-se disponíveis nos Anexos A a C (instruções para coleta e encaminhamento de amostras para diagnóstico laboratorial de febre amarela).

Exames complementares inespecíficos

Alguns exames inespecíficos que devem ser realizados são conhecidos como provas de função hepática e renal. As provas de função hepática buscam avaliar os pacientes quanto à função do fígado, visando detectar a presença de doença hepática, avaliar a extensão da lesão, realizar diagnóstico diferencial com outras doenças e orientar a condução do tratamento. No caso de suspeita da febre amarela, é importante investigar os fatores explicitados a seguir.

- Bilirrubina:
 - ▶ bilirrubina direta (BD): valores de referência no adulto de 0,1 mg/dL a 0,3 mg/dL de sangue;
 - ▶ bilirrubina total (BT): valores de referência no adulto de 0,3 mg/dL a 1,2mg/dL de sangue;
 - ▶ a elevação dos níveis de bilirrubina com predomínio do aumento da bilirrubina direta sugere lesão mais intensa dos hepatócitos, com evidência importante de icterícia em mucosas e pele.
- Aminotransferases:
 - ▶ aspartato aminotransferase (AST) ou transaminase glutâmico-oxalacética (TGO);
 - ▶ alanina aminotransferase (ALT) ou transaminase glutâmico-pirúvica (TGP);
 - ▶ valores de referência no adulto: AST/TGO – até 40 U/L; e ALT/TGP – até 30 U/L;
 - ▶ valores de >1.000 U/L são indicativos de doença associada com lesão extensa do tecido hepático, como normalmente ocorre nos casos graves de febre amarela.

- Ureia e creatinina:
 - ▶ os níveis normais da creatinina no adulto variam entre 0,6 mg/dL e 1,3 mg/dL; e os de ureia, entre 10 mg/dL e 45 mg/dL;
 - ▶ as variáveis sexo, idade e peso do paciente devem ser consideradas na interpretação desses resultados;
 - ▶ em geral, valores de creatinina acima de 1,5 mg/dL podem indicar complicações e/ou doença renal.

A suspeita do diagnóstico de febre amarela enfraquece na presença de proteína C reativa elevada e leucocitose, pois são características laboratoriais da doença a ausência de leucocitose e a proteína C reativa (PCR) baixa. Na presença de PCR elevada e/ou leucocitose, deve-se suspeitar de outro diagnóstico ou de complicação bacteriana superposta ao quadro de febre amarela. Hemorragias de grande vulto podem causar leucocitose devido à resposta medular. TGO extremamente elevada (podendo chegar a valores de 25.000 U/L a 50.000 U/L) é uma característica da doença grave, e sua elevação acima da TGP ocorre devido à lesão muscular cardíaca e esquelética, além de aumento da permeabilidade mitocondrial associada à apoptose celular. O aumento da transaminase é proporcional à gravidade da doença, e níveis muito altos indicam um mau prognóstico.

Pacientes com níveis de TGO levemente alterados ou normais e quadro clínico grave sugerem erro de diluição do exame. Nesses casos, deve-se fazer avaliação do equipamento utilizado pelo laboratório e, se necessário, realizar a diluição das transaminases manualmente.

Lactato desidrogenase (LDH) também chega a níveis extremamente elevados (70.000 UI/L) nos casos graves devido ao dano hepático e tecidual dos outros órgãos acometidos pelo vírus da febre amarela. A proteinúria é comum e notada já nos primeiros dias de início dos sintomas; somente parte dos pacientes que apresenta proteinúria vai evoluir com insuficiência renal.

Forma leve

Sinais clínicos/laboratoriais: é caracterizada pela ausência de sinais de alarme e gravidade.

- TGP ou TGO <500 U/L.
- Creatinina <1,3 mg/dL.
- RNI <1,5 (razão normalizada internacional – RNI: uma razão entre o tempo de protrombina do paciente e o tempo de protrombina normal médio).

Forma moderada

É caracterizada pela presença de pelo menos um dos achados descritos a seguir (sinais de alarme), sem a presença de sinais de gravidade:

- Sinais clínicos/laboratoriais de alarme: vômitos, diarreia e dor abdominal.
- TGO \geq 500 U/L e creatinina \geq 1,3 mg/dL.

Forma grave

É caracterizada pela presença de pelo menos um dos achados descritos a seguir (sinais de gravidade):

- Sinais clínicos/laboratoriais de gravidade: oligúria, sonolência, confusão mental, torpor, coma, convulsão, sangramento, dificuldade respiratória, hipotensão, sinais de má perfusão, icterícia.
- TGO ou TGP ≥ 2.000 U/L.
- Creatinina ≥ 2 mg/dL.
- RNI $\geq 1,5$.
- Plaquetas < 50.000 mm³.

► DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As formas leve e moderada da febre amarela são de difícil diagnóstico diferencial, pois podem ser confundidas com outras doenças infecciosas que atingem os sistemas respiratório, digestivo e urinário.

As formas graves, com quadro clínico clássico ou fulminante, devem ser diferenciadas de malária por *Plasmodium falciparum*, leptospirose, além de formas fulminantes de hepatites, febres hemorrágicas de etiologia viral, dengue hemorrágica, outras arboviroses, septicemias e outras doenças com curso íctero-hemorrágico.

Tratamento

É apenas sintomático, com cuidadosa assistência ao paciente, que, sob hospitalização, deve permanecer em repouso, com reposição de líquidos e das perdas sanguíneas, quando indicado. Nas formas graves, o paciente deve ser atendido em unidade de terapia intensiva (UTI), com intuito de reduzir as complicações e o risco de óbito.

1) Forma leve em adultos

Realizar hidratação: via oral (60 mL/kg/dia) de acordo com a aceitação dos pacientes. Em caso de intolerância à hidratação por via oral, utilizar 30 mL/kg/dia de cristaloides (soro fisiológico 0,9% ou Ringer lactato) por via venosa. Prescrever sintomáticos: para o manejo da dor e febre, não usar o ácido acetilsalicílico (AAS) e anti-inflamatórios não esteroides (Aines). No caso de uso de paracetamol, evitar uso de doses superiores a 3 g por dia. Podem-se utilizar medidas de resfriamento físico para a diminuição da temperatura corporal. Repetir, pelo menos, os exames de transaminases, creatinina, RNI e hemograma completo, com intervalo máximo de 24 horas até o paciente completar 48 horas de remissão da febre.

Atenção a pacientes com transaminases baixas e sinais de gravidade. Essa dissociação clínica/laboratorial pode representar erro de diluição das transaminases. No caso de suspeita de erro na diluição das transaminases, o laboratório deve ser alertado para que refaça o exame e avalie fazer a diluição manualmente, se necessário.

Manter o paciente em monitoramento clínico e laboratorial por até 48 horas após a remissão da febre. Realizar busca ativa em caso do não comparecimento do paciente para reavaliação no período máximo de 24 horas. Caso não haja possibilidade de monitorização clínica e laboratorial dos pacientes com a forma leve, manejá-los como forma moderada e realizar notificação, caso ainda não tenha sido realizada.

Realizar vacina febre amarela logo após a alta, nos casos não confirmados.

2) Forma moderada em adultos

Internar todos os casos suspeitos. Realizar hidratação: manter a euvolemia (ou normovolemia). Iniciar hidratação por via oral de acordo com a aceitação do paciente. Em caso de intolerância à hidratação por via oral, instituir hidratação venosa com cristaloides (soro fisiológico 0,9% ou Ringer lactato). Pacientes desidratados devem receber expansão volêmica de 20 ml/kg/h com reavaliação de parâmetros hemodinâmicos e urinários após a primeira hora. Caso o paciente permaneça oligúrico ou hipotenso, considerar encaminhar para a UTI e repetir a infusão de 20 mL/kg/h até a estabilidade desses parâmetros. Deve-se manter vigilância para evitar hiperidratação. Prescrever sintomáticos: para o manejo da dor e febre, não usar AAS e Aines. Suspende AAS e Aines no caso de uso crônico.

No caso de uso de paracetamol, evitar uso de doses superiores a 3 g por dia. Podem-se utilizar medidas de resfriamento físico para a diminuição da temperatura corporal. Fazer a reavaliação clínica a cada quatro horas, e a revisão laboratorial, no mínimo, de 12 em 12 horas.

Sempre investigar a presença de hemorragia. Avaliar transfusões, conforme *Manual de Manejo Clínico da Febre Amarela* (BRASIL, 2020a). Se necessária a transfusão, encaminhar para a UTI.

Coletar exame específico de acordo com orientações anteriores e realizar notificação (quando não notificado previamente), e fazer a vacina febre amarela após a melhora clínica do paciente, logo após a alta para os casos não confirmados.

3) Formas graves em adultos

Internar em UTI e prescrever dieta por via oral ou enteral, de acordo com o protocolo de cada unidade de terapia intensiva, conforme a aceitação do paciente. Manter cabeceira elevada entre 30° e 45°. Administrar inibidor de bomba de prótons (omeprazol 40 mg, via endovenosa – EV, de 12 em 12 horas). Controlar temperatura corporal (evitar paracetamol). Monitorar a diurese e os demais dados vitais continuamente. Balanço hídrico (BH) de 12 em 12 horas com o objetivo de mantê-lo próximo a zero, em caso de paciente euvolêmico (evitar BH com balanço muito positivo).

Realizar hidratação venosa com cristaloides para manutenção da euvolemia. Lembrar que o paciente já recebe fluidos indiretamente por meio de diluições de medicamentos e hemocomponentes.

Caso haja disponibilidade de aparelho de ultrassonografia a beira-leito, avaliar o estado volêmico do paciente. Realizar medidas de prevenção de lesão por pressão, com mudança de decúbito de 3 em 3 horas. Monitorizar e prevenir a hipoglicemia.

Nos casos em que se fizer necessário o uso de analgésicos ou de sedativos de infusão venosa contínua em pacientes com intubação orotraqueal, administrar em doses mínimas suficientes para o conforto do paciente. Indicar diálise, se o nível de bicarbonato sérico for menor do que 18 meq/L, e/ou hipervolemia, e/ou hipercalemia, e/ou oligúria, mesmo que o paciente seja classificado como critério AKIN I e II – do inglês, *acute kidney injury network* (vide *Manual de Manejo Clínico da Febre Amarela*).

Pacientes com febre amarela grave, mesmo com insuficiência renal grave, não apresentam habitualmente níveis elevados de ureia. Na passagem do cateter de diálise, utilizar o dilatador somente na pele e subcutâneo, evitando a dilatação da veia. Quando o paciente estiver euvolêmico, iniciar noradrenalina, caso a pressão arterial média seja menor do que 65 mmHg. Corrigir distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos.

Considerar monitorização invasiva de pressão arterial (PAI), evitando punção de artéria femoral. Em caso de pacientes intubados, utilizar estratégia de ventilação protetora com atenção para hipertensão intracraniana. Monitorar sinais de hipertensão intracraniana (manifesta pelos sinais de bradicardia, depressão respiratória e hipertensão arterial). Caso haja ultrassonografia disponível a beira-leito, aferir o diâmetro da bainha do nervo óptico (DBNO). Caso a bainha do nervo óptico apresente diâmetro acima de 5,6 mm, realizar tomografia de crânio (se houver condições clínicas para transporte). Não colocar cateter venoso central de inserção periférica (PICC), devido ao risco de sangramento.

Entre as medidas clínicas para manejo de hipertensão intracraniana, podemos destacar: cabeceira 30°; ventilar o paciente com pressões menores possíveis no ventilador mecânico; administrar preferencialmente solução de salina hipertônica Na Cl a 20%, 20 mL em bolus (manitol 0,5 g/kg a 1 g/kg é uma opção, porém deve-se ficar atento aos distúrbios hidroeletrólíticos associados). Evitar hipertermia e distúrbios hidroeletrólíticos. Considerar sedação venosa contínua. Manter pressão arterial sistêmica média maior ou igual a 100 mmHg. Instituir precocemente o tratamento de encefalopatia hepática: manitol 250 mL, em duas horas, via oral ou enteral (ou lactulose 20 mL via oral ou enteral, de 8 em 8 horas) com bisacodil 10 mg, de 12 em 12 horas. Se não houver resposta, usar clister glicerinado retal (12% – mínimo de 250 mL até 1.000 mL/dia), com o objetivo de manter três a cinco evacuações diárias.

Para profilaxia de crises convulsivas em pacientes com encefalopatia hepática de qualquer grau: optar por levetiracetam via oral ou enteral, se disponível (ataque 2.000 mg, manutenção 500 mg, de 12 em 12 horas), alternativa fenitoína 100 mg via oral, enteral ou endovenosa, de 8 em 8 horas. Controle da crise convulsiva: diazepam na dose 0,15 mg/kg IV, seguido de fenitoína endovenosa na dose de ataque de 18 mg/kg a 20 mg/kg (deixando dose de manutenção de 100 mg, EV, de 8 em 8 horas); e, se necessária, infusão contínua de midazolam em caso de crise convulsiva (*status epilepticus*), com dose de ataque de 0,2 mg/kg IV bolus, seguida de infusão contínua com 2 mg/kg/h até supressão de crise.

Antibioticoterapia: ainda não há consenso sobre a utilização do antibiótico. Recomenda-se intensificar a vigilância de infecções secundárias. Havendo a opção pela antibioticoterapia, recomenda-se iniciar cefotaxima 2 g, EV, de 8 em 8 horas; ou ceftriaxona 1 g, EV, de 12 em 12 horas.

Transfusão de sangue e componentes; troca plasmática e transplante hepático estão descritos no *Manual de Manejo Clínico da Febre Amarela* (BRASIL, 2020a).

A conduta depende dos achados clínicos e laboratoriais. O acompanhamento ambulatorial pode ser feito para pacientes em condições e nas formas clínicas leve e moderada. A hospitalização em UTI está indicada para pacientes que apresentarem qualquer alteração clínica ou laboratorial comuns nas formas graves e malignas, a qualquer momento, desde a avaliação inicial.

Para informações específicas do manejo clínico de pacientes suspeitos de febre amarela, consultar a publicação *Manual de Manejo Clínico da Febre Amarela* (BRASIL, 2020a).

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

▶ OBJETIVOS

- Detectar precocemente a circulação viral, preferencialmente ainda no ciclo enzoótico, para aplicação oportuna das medidas de prevenção e controle.
- Reduzir o risco de transmissão da febre amarela silvestre para a população humana.
- Reduzir o risco da transmissão urbana.

Definição de caso humano

Suspeito

Indivíduo não vacinado contra febre amarela, ou com estado vacinal ignorado, que apresentou quadro infeccioso febril agudo (geralmente, até sete dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, com exposição nos últimos 15 dias em área de risco, e/ou em área com recomendação de vacinação (ACRV), e/ou em locais com recente ocorrência de epizootia em PNH, e/ou em áreas recém-afetadas e suas proximidades.

Em situações de surto, recomenda-se adequar a definição de caso suspeito, tornando-a mais sensível para detectar maior número de casos, considerando-se o amplo espectro clínico da doença. Devem-se observar os critérios de definição de caso clínico, no **Manual de Manejo Clínico da Febre Amarela (BRASIL, 2020a)**, no qual constam ainda orientações para o manejo clínico do paciente, disponível eletronicamente.

Observação: considerar que uma definição de caso bastante sensível é indicada em nível focal/local, pois existem enfermidades, como outras arboviroses de transmissão urbana, de maior incidência e prevalência, que, além da similaridade clínica com a febre amarela, ainda podem apresentar reações cruzadas ou respostas inespecíficas em parte dos métodos disponíveis para o diagnóstico etiológico.

Confirmado

Critério clínico-laboratorial

Todo caso suspeito que apresente pelo menos uma das seguintes condições:

- Isolamento do vírus da febre amarela.
- Detecção do genoma viral. Em situações atípicas e/ou em detecções de eventos isolados no tempo e no espaço, e em situações de relevância epidemiológica, a detecção de fragmento do genoma viral precisa ser acompanhada dos achados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais e, se necessário ainda, deve ser seguida do sequenciamento genético.
- Detecção de anticorpos IgM pela técnica de ELISA em indivíduos não vacinados, associados aos achados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais.

- Aumento de quatro vezes ou mais dos títulos de anticorpos, detectados na sorologia em amostras pareadas pela técnica de inibição da hemaglutinação (IH).
- Achados histopatológicos que apresentem as lesões compatíveis com infecção recente por febre amarela nos tecidos elegíveis para o diagnóstico, acompanhados da detecção de antígeno viral em técnica de imuno-histoquímica.

Também pode ser considerado um caso confirmado aquele indivíduo assintomático ou oligossintomático que, originário de busca ativa e não vacinado contra a febre amarela, apresentou resultado positivo por meio de técnica laboratorial conclusiva.

Por critério de vínculo epidemiológico

Todo caso suspeito de febre amarela que evoluiu para óbito em menos de dez dias, sem confirmação laboratorial, em período e área compatíveis com surto ou epidemia, em que outros casos e/ou epizootias de PNH já tenham sido confirmados laboratorialmente.

Descartado

Caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo, desde que comprovado que as amostras foram coletadas em tempo oportuno e em condições adequadas para a técnica laboratorial realizada; e/ou caso suspeito com diagnóstico confirmado de outra doença.

Notificação

A doença é de notificação compulsória e imediata, conforme definido na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de saúde Pública, unificada pela Portaria de Consolidação n.º 4, de 28 de setembro de 2017. Portanto, todo caso suspeito deve ser prontamente comunicado por telefone ou por e-mail às autoridades, por se tratar de doença grave com risco de dispersão para outras áreas do território nacional e internacional. A notificação deve ser registrada por meio do preenchimento da **Ficha de Notificação/Investigação da Febre Amarela**, e inserida no **Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)**.

A obrigatoriedade da notificação imediata à Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) sofreu alteração com o **Regulamento Sanitário Internacional-2005 (RSI-2005)**. Nesse contexto, a notificação às autoridades internacionais ocorre a partir de uma avaliação de risco, por meio de instrumento de decisão aplicado pelo Ministério da Saúde. O instrumento pode classificar o evento em emergência de saúde pública de importância nacional ou internacional, e determinar a necessidade de notificar aos órgãos internacionais de saúde.

Investigação

Imediatamente após a notificação de um ou mais casos de febre amarela, deve-se iniciar a investigação epidemiológica, pois um caso pode significar a existência de um surto, o que impõe a adoção de medidas de controle em tempo oportuno. A **Ficha de Notificação/Investigação da Febre Amarela** contém os elementos essenciais a serem coletados em uma investigação de rotina. Todos os seus campos devem ser criteriosamente preenchidos, mesmo quando a informação for negativa. Outros itens e observações podem ser incluídos, conforme as necessidades e peculiaridades de cada situação. Relatórios de investigação de campo, levantamentos de dados do prontuário, além de toda informação considerada relevante na investigação, devem ser comunicados por meio de informes complementares.

ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO

► IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Preencher todos os campos relativos aos dados gerais, notificação individual e dados de residência.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

- **Para confirmação da suspeita diagnóstica:**
 - ▶ anotar os dados da história e manifestações clínicas;
 - ▶ consultar o prontuário e entrevistar o médico assistente para completar as informações clínicas do paciente. Essas informações servirão para definir se o quadro apresentado é compatível com a doença;
 - ▶ verificar se o paciente foi vacinado previamente contra a febre amarela e registrar a data da última dose de vacina recebida. Essa informação é também utilizada como subsídio para definição dos exames laboratoriais a serem solicitados para auxiliar no esclarecimento diagnóstico;
 - ▶ acompanhar a evolução dos pacientes e os resultados dos exames laboratoriais específicos.
- **Para identificação da área de transmissão:**
 - ▶ verificar se o local de residência ou de visitação corresponde a uma área de provável transmissão do vírus amarelíco;
 - ▶ investigar minuciosamente: deslocamentos do caso, de familiares e/ou amigos (considerar todos aqueles que antecederam 15 dias do início dos sintomas, inclusive os de curta duração) para caracterizar se houve permanência em local de provável circulação viral; notícias de adoecimento e/ou mortes de macacos naquele período, bem como averiguar essa ocorrência em anos anteriores; os procedimentos devem ser feitos mediante entrevista com o paciente, familiares ou responsáveis, bem como com lideranças da comunidade – tais dados permitirão identificar o provável local de transmissão do vírus, priorizando-se a adoção das medidas de prevenção e controle;
 - ▶ quando o paciente residir em área reconhecidamente com recomendação de vacinação, a caracterização do local de transmissão é facilitada. Entretanto, a história dos deslocamentos de todos os casos suspeitos permitirá definir com maior grau de certeza o local provável de infecção (LPI). É importante observar que mesmo a permanência de poucas horas em local de risco pode resultar em infecção;
 - ▶ a identificação da área onde se deu a transmissão é de fundamental importância para nortear o processo de investigação e definir as áreas de extensão da aplicação de intensificação da vigilância e adoção das medidas de prevenção e controle.
- **Para determinação da extensão da área de transmissão:**
 - ▶ busca ativa de casos humanos, tomando como base uma definição mais sensível como indivíduos não vacinados e que tenham apresentado quadro febril agudo, sem causa conhecida.
 - ▶ após a identificação do LPI, iniciar imediatamente a busca ativa de outros casos humanos suspeitos, casa a casa e em unidades de saúde;
 - ▶ além daqueles com sinais e sintomas evidentes de febre amarela, devem-se considerar os óbitos com quadros sugestivos da doença, ocorridos nos dias anteriores na comunidade focal;

- ▶ indivíduos oligossintomáticos, inclusive os indivíduos da área que apresentaram febre (vigilância de casos febris), com ou sem outras manifestações clínicas, podem ser analisados, pois os resultados dos exames laboratoriais irão esclarecer o diagnóstico;
 - ▶ na suspeita de transmissão urbana, o procedimento é o mesmo e a delimitação da busca também se baseia na área onde pode ter havido a transmissão;
 - ▶ recomenda-se, quando possível, a realização de inquérito sorológico em indivíduos sem sintomatologia, residentes na área de ocorrência dos casos suspeitos, para detecção de anticorpos IgM (casos agudos). Indivíduos com infecção assintomática podem representar fonte de infecção para mosquitos vetores durante a fase de viremia;
 - ▶ o inquérito sorológico focal requer priorização dos pacientes sintomáticos suspeitos de exposição, aos quais podem ser acrescentados aqueles com quadro febril ou assintomático, excluindo-se os vacinados;
 - ▶ esses inquéritos devem ser organizados rapidamente, buscando-se apoio técnico e logístico de profissionais dos níveis hierárquicos superiores e dos laboratórios de referência;
 - ▶ o percentual de positividade dará uma ideia da magnitude do surto, e a análise individual de todos os casos positivos encontrados no levantamento indicará se todos procedem da área de transmissão delimitada no início da investigação;
 - ▶ os resultados servirão como mais um elemento para avaliar se as medidas de controle adotadas são suficientes ou precisam ser redimensionadas.
- **Coleta e remessa de material para exames:**
 - ▶ logo após a suspeita clínica de febre amarela, coletar material de todos os casos (óbitos, formas graves ou oligossintomáticas), de acordo com as normas técnicas preconizadas, observando criteriosamente todas as recomendações;
 - ▶ é da responsabilidade dos profissionais da vigilância epidemiológica viabilizar, orientar e/ou proceder às coletas. Cabe aos laboratórios centrais de saúde pública e laboratórios de referências a orientação quanto à coleta, ao acondicionamento e ao transporte das amostras, como também a orientação quanto ao tempo oportuno da coleta, conforme as metodologias utilizadas. Não se devem aguardar os resultados dos exames para o desencadeamento das medidas de prevenção e controle, além de outras atividades da investigação, ainda que imprescindíveis para confirmação de casos e encerramento das investigações;
 - ▶ atentar para a interpretação dos resultados de sorologias, considerando as datas de coleta e dias de aparecimento dos sintomas, a necessidade de amostras pareadas, se não for dosagem de IgM, as reações cruzadas e inespecíficas com outros *Flavivirus*, além do estado vacinal do paciente, que pode levar a resultados falso-positivos.
 - ▶ mais informações para coleta e envio de amostras para diagnóstico aos laboratórios de saúde pública podem ser obtidas no **Guia Para Diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública, Orientações para o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública**, disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_sistema_nacional.pdf.

RELATÓRIO FINAL

Os dados da investigação deverão ser sumarizados em relatório com as principais conclusões, entre as quais se destacam:

- Se o caso foi decorrente de falhas de vacinação, principalmente de baixa cobertura vacinal na área ou conservação inadequada da vacina, o que impõe a adoção de medidas de aprimoramento dos serviços de saúde no território.
- Se o indivíduo foi infectado acidentalmente, por ser turista ou um novo habitante da área, e se não tinha conhecimento de que deveria ser vacinado dez dias antes do deslocamento para a área endêmica.
- Se a área era considerada indene e/ou quais medidas especiais de vacinação para a proteção de todas as populações sob risco foram e ainda devem ser adotadas e/ou estendidas.
- Descrição das situações em que houve proximidade da área de circulação viral com centros urbanos infestados pelo *Ae. aegypti*; se os pacientes foram deslocados para hospitais situados nesses centros; quais as medidas adotadas para evitar a transmissão; se foi dado o alerta do risco de urbanização às autoridades estaduais e nacionais. Lembrar que, nas atuais condições de infestação do País pelo *Ae. aegypti*, podem ser indicadas amplas campanhas vacinais emergenciais.

A situação epidemiológica da febre amarela no Brasil exige uma vigilância sensível de casos, visando identificar oportunamente quaisquer suspeitas de eventos, sobretudo que indiquem o risco de urbanização (transmissão por *Ae. aegypti*). Assim, toda suspeita da doença impõe a necessidade de notificação oportuna (até 24 horas); investigação criteriosa, visando verificar o padrão de transmissão silvestre que se mantém há anos; e/ou se há indícios de transmissão urbana. Deve-se considerar que falhas na coleta de informações podem levar a conclusões equivocadas.

Admite-se que houve ocorrência de transmissão urbana quando o caso preencher os três critérios a seguir:

- Confirmação de caso de febre amarela em ambiente urbano infestado com *Ae. aegypti*, com níveis de infestação acima de 5%, em indivíduo que não reside em (nem se deslocou para) ambiente silvestre.
- Evidência de que, no centro urbano, houve permanência de indivíduos com diagnóstico de febre amarela silvestre, com aparecimento de novos casos.
- Isolamento do vírus da febre amarela em *Ae. aegypti* em ambiente urbano onde houve confirmação de caso da doença.

É necessário considerar a dificuldade de diferir ambientes modificados de transição entre silvestre, urbano e rural. Deve-se tomar cuidado para identificar áreas de fragmentos de mata, parques, condomínios e grandes praças que mantenham condições favoráveis à permanência de espécies de vetores silvestres, que podem favorecer a transmissão em espaços de característica urbana com influência silvestre.

Se algum desses critérios for preenchido, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde deve ser alertada, por meio de notificação formal imediata.

► VIGILÂNCIA DE EPIZOOTIAS DE PRIMATAS NÃO HUMANOS

A vigilância de epizootias de primatas não humanos (macacos) é um eixo do programa de vigilância da febre amarela que visa à detecção precoce da circulação viral, além de ser útil na delimitação das áreas de transmissão, orientando locais com populações sob risco e mapeando áreas para intensificação das ações de vigilância, prevenção e controle (BRASIL, 2017).

Definição de caso: primata não humano de qualquer espécie, encontrado morto (incluindo ossadas) ou doente, em qualquer local do território nacional.

A notificação da morte de macacos compõe a Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de saúde Pública, unificada pela Portaria de Consolidação n.º 4, de 28 de setembro de 2017 e, assim ela deve ser notificada e servir como evento de alerta do risco de transmissão silvestre de febre amarela. Após investigação, pode subsidiar planos de ações em áreas afetadas (com transmissão ativa) ou ampliadas (áreas próximas), para efeito da intensificação da vigilância e da adoção, oportuna e adequada, das medidas de prevenção e controle.

Toda morte de macaco e/ou epizootia suspeita deve ser notificada, utilizando-se a **Ficha de Notificação/Investigação de Epizootia**, e, com base nas características levantadas a partir dos achados da investigação, as epizootias devem ter a classificação a seguir especificada.

Além da notificação pela via mais rápida (telefonema e mensagem eletrônica por e-mail ou telefone), também se recomenda o registro no **Sistema de Informação de Saúde Silvestre (SISS-Geo)** para a notificação de epizootias em PNH. Essa iniciativa tem possibilitado a notificação simultânea e em tempo real para todas as instâncias administrativas do SUS (municipal, regional, estadual e federal), além de reduzir lacunas de informações sobre os eventos notificados, como localização mais precisa e em tempo oportuno. Durante o monitoramento 2019/2020, o SISS-Geo foi utilizado pelos estados da Região Sul (PR, SC, RS), com redução de 82,9% na proporção de eventos sem identificação do gênero/espécie dos animais envolvidos, e de 76,5% na proporção de eventos sem registro das coordenadas geográficas.

Atualmente, o uso do SISS-Geo está em processo de implantação em diversos estados, com perspectiva de implantação em todo o País e que também conta, de forma complementar, com uma plataforma que traz uma série de informações pertinentes de interesse e com o apoio dos cidadãos e da comunidade em geral, por meio de ações de educação em saúde, vigilância participativa e a ciência cidadã. Para mais informações sobre o SISS-Geo e o registro de epizootias com suspeita de febre amarela, acessar o site do Centro de Informação em Saúde Silvestre: www.biodiversidade.ciss.fiocruz.br.

Epizootia indeterminada

Rumor do adoecimento ou da morte de macaco, com histórico consistente, sem coleta de amostras para diagnóstico laboratorial. Incluem-se nessa classificação aqueles eventos em que a investigação epidemiológica não reuniu amostras secundárias e/ou indiretas para investigação da causa da epizootia.

Epizootia em investigação

Morte de macaco, constatada em investigação local, com coleta de amostras do animal objeto da notificação ou com coleta de amostras secundárias na investigação (amostras de primatas remanescentes da área, contatos do animal doente ou morto). Adicionalmente, a investigação

na área do LPI pode reunir amostras indiretas que contribuam na investigação, tais como vetores para pesquisa de vírus, casos humanos sintomáticos ou indivíduos assintomáticos não vacinados, identificados na busca ativa.

Epizootia confirmada para febre amarela

- **Por laboratório:** resultado laboratorial conclusivo em pelo menos um animal.
- **Por vínculo epidemiológico:** epizootia em primata associada à evidência de circulação viral em mosquitos, outros primatas e/ou casos humanos no local provável de infecção. Devem ser considerados o tempo e a área de detecção, avaliando-se caso a caso, em conjunto com a Secretaria Estadual de Saúde (SES) e a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).

Epizootia descartada para febre amarela

Resultado laboratorial negativo e conclusivo para febre amarela ou confirmação laboratorial por outras causas.

▶ ROTEIRO BÁSICO DE INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE EPIZOOTIAS DE PNH

A informação da morte de macaco pode partir de qualquer cidadão ou instituição e deve ser repassada para as autoridades de saúde locais das Secretarias Municipais de Saúde (SMS) ou unidades regionais, e às SES, que devem notificar imediatamente (até 24 horas) o nível federal do Sistema Único de Saúde (SUS).

Registrar o evento (epizootia) no SISS-Geo para possibilitar a notificação simultânea e em tempo real para todas as instâncias administrativas do SUS (municipal, regional, estadual e federal), com localização precisa e em tempo oportuno. Acesso ao SISS-Geo Web: <https://sisgeo.incc.br/>.

Iniciar a investigação local, visando verificar a veracidade da informação. Os responsáveis pela investigação devem se deslocar para o local para estimar a magnitude do evento, considerando o histórico, o número de animais acometidos (doentes ou mortos), o período de ocorrência e o local provável de infecção, a fim de determinar a intensidade da transmissão e a área de abrangência.

Depois de constatada a veracidade dos fatos, completar a ficha de notificação e o relatório de investigação de epizootias, considerando-se os aspectos a seguir:

- O preenchimento de informações detalhadas da área e do entorno do LPI. Convém avaliar detalhes da presença de população de primatas e mosquitos na área, outros animais, tipo de vegetação, culturas, bacia hidrográfica (rios, lagos, lagoas), e, se possível, registro fotográfico, georreferenciando os locais de destaque da investigação.
- A coleta de amostras para diagnóstico deve ser feita preferencialmente no local onde o animal foi encontrado doente ou morto, principalmente pelo risco de dispersão de agentes patogênicos de uma área supostamente afetada para outra área supostamente não afetada.
- O material de eleição para o diagnóstico de febre amarela em primatas doentes é sangue/soro; e de animais mortos, os materiais são: fígado, baço, rim, pulmão, coração, cérebro e linfonodos.

- Acondicionar o material coletado para pesquisa de vírus e genoma viral da febre amarela (sangue ou vísceras) em nitrogênio líquido ou gelo seco (temperatura ultrabaixa). Por sua vez, as amostras de tecidos para exame anatomopatológico e imuno-histoquímica necessitam de acondicionamento em frascos separados, com formol a 10%, em temperatura ambiente.
- Realizar coleta de cérebro para diagnóstico diferencial da raiva, principalmente em animais de vida livre, cujo estado de sanidade é desconhecido. Não acondicionar as amostras para diagnóstico de raiva em formol.
- O encaminhamento das amostras deve seguir o fluxo de envio de amostras de material biológico, de acordo com sua região, e/ou fluxo da Coordenação-Geral de Laboratórios do Ministério da Saúde (CGLAB). O Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen) é o responsável pelo encaminhamento das amostras para os Laboratórios de Referência Regional (LRR) e Nacional (LRN). Mais informações para coleta e envio de amostras para diagnóstico aos laboratórios de saúde pública podem ser no Guia Para Diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública, Orientações para o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública, disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_sistema_nacional.pdf.
- Avaliar, em conjunto com as diferentes esferas de gestão, a necessidade de ações adicionais de intensificação da vigilância, da vacinação, da comunicação e do controle vetorial.

Por fim, cabe ressaltar que essa iniciativa compõe um planejamento para o desenvolvimento e a consolidação da rede de vigilância de epizootias aplicada à vigilância da febre amarela, cujo escopo é ampliar a sensibilidade do sistema e sua aceitabilidade.

Informações complementares, assim como documentos e fichas necessários para a vigilância de epizootias, podem ser obtidos no *Guia de Vigilância de Epizootias em Primatas Não Humanos e Entomologia Aplicada à Vigilância da Febre Amarela* (BRASIL, 2017), ou, ainda, no **site do Ministério da Saúde**.

► VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA

Considerando-se que a transmissão no Brasil, historicamente, predomina no ciclo silvestre, a vigilância entomológica é ferramenta complementar da vigilância da febre amarela, cujo objetivo é conhecer as principais espécies de mosquitos envolvidos na transmissão e contribuir para determinar a causa de casos humanos, epizootias em primatas não humanos e surtos suspeitos de febre amarela.

O isolamento do vírus amarílico em amostras de mosquitos de áreas com casos suspeitos permite a confirmação por vínculo epidemiológico. A investigação entomológica também é recomendada quando se apresentar como alternativa para investigar a causa de eventos suspeitos, tais como casos humanos, surtos e epizootias em PNH sem coleta de amostras, com coleta inoportuna e/ou com resultado laboratorial não conclusivo. Ademais, recomenda-se em situações de relevância epidemiológica em que a investigação entomológica também compõe a avaliação do risco de transmissão local.

Roteiro básico de investigação entomológica

A investigação entomológica de eventos suspeitos de febre amarela deverá ser planejada de forma integrada entre o Laboratório de Entomologia, as vigilâncias epidemiológica e/ou ambiental e o Lacen, a fim de viabilizar fluxos e encaminhamentos de amostras de mosquitos para diagnóstico adequado e oportuno.

Em situações de focos naturais de transmissão do vírus em atividade, as capturas de vetores do vírus da febre amarela devem levar em consideração a notificação prévia de mortes de PNH e casos humanos suspeitos. De maneira geral, deve-se atentar para as recomendações a seguir:

- Realizar a investigação entomológica no local provável de infecção dos casos humanos e epizootias em primatas não humanos, a partir da investigação epidemiológica, do histórico de deslocamentos (exposição a situações de risco) e do histórico clínico-epidemiológico do paciente (data de início dos sintomas versus período de incubação do vírus). No caso de epizootia em PNH, a investigação deverá ser conduzida no local onde o animal foi encontrado morto ou doente.
- A equipe de investigação deverá ser composta por no mínimo dois profissionais capacitados, devidamente imunizados contra febre amarela, além de raiva, tétano, hepatite B e outras vacinas recomendadas, para execução de atividades de campo, os quais deverão exercer as atividades de acordo com as recomendações de biossegurança vigentes.
- Capturar os mosquitos durante pelo menos três dias consecutivos, das 9h às 16h, para produzir amostra representativa da fauna potencialmente vetora do local (coleta direcionada para as espécies com implicação na epidemiologia da febre amarela) e suficientemente grande, aumentando as possibilidades de detecção viral. A captura deverá almejar mosquitos adultos, os quais deverão ser coletados com puçá entomológico e aparelho de sucção oral (com ou sem reservatório).
- Selecionar pelo menos dois pontos de captura, definidos a partir de um ponto de referência (LPI), distando de 100 a 200 metros um do outro. Quando o LPI for próximo de áreas com adensamento populacional ou aglomerado urbano, deverá ser realizada a investigação também no ambiente habitado (intra e peridomicílio), utilizando-se a mesma metodologia descrita, visto que o evento pode se configurar como risco de reurbanização da transmissão por *Ae. Aegypti* ou *Ae. albopictus*.
- Em áreas de mata fechada com dossel florestal elevado (mais de 6 metros), as amostras de mosquitos adultos poderão ser obtidas tanto no nível do solo quanto no nível da copa das árvores. Na impossibilidade de realizar capturas em nível de copa, seja por ausência de profissionais devidamente capacitados para essa atividade ou por ausência de equipamentos adequados, deve-se desenvolver a investigação entomológica com capturas apenas no nível do solo.
- A Ficha de Investigação Entomológica da Febre Amarela, disponível no Anexo G do *Guia de Vigilância de Epizootias em Primatas Não Humanos e Entomologia Aplicada à Vigilância da Febre Amarela* (BRASIL, 2017), deverá ser preenchida com as informações da investigação e, obrigatoriamente, encaminhada com as amostras, por meio de ofício, do Lacen para o laboratório de referência.
- Ao Lacen ou outros laboratórios da rede de vigilância, não compete a identificação taxonômica dos exemplares coletados quando o objetivo da investigação for o diagnóstico virológico. Tal prática pode inviabilizar o diagnóstico laboratorial, e descaracterizará a prioridade da amostra para processamento, mesmo que realizada em laboratórios que dispõem de “mesa fria”, exceto se o laboratório tiver implantado o diagnóstico de identificação viral, em acordo com a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública.

- Mais informações para coleta e envio de amostras para diagnóstico aos laboratórios de saúde pública podem ser no Guia Para Diagnóstico Laboratorial em Saúde Pública, Orientações para o Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública, disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_sistema_nacional.pdf.

► MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

Controle vetorial

Evitar o acesso de mosquitos transmissores urbanos ou silvestres ao doente, mediante utilização de tela no local de permanência, pois pode ser fonte de infecção. Adotar ações emergenciais de eliminação do *Ae. aegypti*, principalmente no ambiente dos casos internados. Fortalecer as ações de controle vetorial nos municípios situados próximos às áreas de transmissão, visando reduzir os índices de infestação. O detalhamento das ações de controle vetorial deve seguir as orientações específicas contidas nas *Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue*, referentes ao item "Controle vetorial".

Estratégias recomendadas para prevenção da reurbanização da febre amarela:

- Manter elevada cobertura vacinal em áreas de risco e infestadas por *Ae. aegypti*, em especial nas áreas com recomendação de vacinação no País.
- Orientar medidas de proteção individual para as pessoas que se expõem em áreas de risco.
- Eliminar o *Ae. aegypti* e/ou manter índices de infestação muito baixos, próximos de zero.
- Isolar os casos suspeitos no período de viremia em áreas infestadas por *Ae. Aegypti*.
- Realizar identificação taxonômica oportuna para pronta intervenção da vigilância epidemiológica.
- Implementar a vigilância laboratorial das enfermidades do diagnóstico diferencial.
- Implementar a vigilância sanitária de portos, aeroportos e fronteiras: recomenda-se solicitar apresentação do Certificado Internacional de Vacinação ou Profilaxia (CIVP).

Vacinação contra a febre amarela

A vacinação contra febre amarela é a medida mais importante e eficaz para prevenção e controle da doença. A vacina utilizada no Brasil é a vacina febre amarela (VFA) atenuada, produzida pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), e consiste de vírus vivo atenuado da subcepa 17DD, cultivado em embrião de galinha.

É um imunobiológico seguro e altamente eficaz na proteção contra a doença, com imunogenicidade de 90% a 98% de proteção. Os anticorpos protetores aparecem entre o sétimo e o décimo dia após a aplicação da vacina, razão pela qual a vacinação deve ocorrer ao menos dez dias antes de se ingressar em área de risco da doença.

A partir de 2020, o Ministério da Saúde ampliou, por meio de plano de vacinação gradativa, a vacinação contra febre amarela para todo o território nacional, incluindo 1.101 municípios dos estados do Nordeste que não faziam parte da área com recomendação da vacina (ACRV), sendo eles Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas e Sergipe.

Indicação e esquema vacinal

a) A população-alvo para vacinação é formada por pessoas que têm entre 9 meses a 59 anos de idade, conforme esquemas vacinais descritos a seguir:

- crianças de 9 meses de vida a menores de 5 anos de idade: administrar uma dose aos 9 meses de vida e uma dose de reforço aos 4 anos de idade;
- pessoas de 5 a 59 anos de idade, não vacinado ou sem comprovante de vacinação: administrar uma dose, válida para toda vida.

Deve ser considerada a vacinação para pessoas com 60 anos ou mais na localidade onde há vigência de circulação do vírus amarelíco, porém sempre considerando o risco de evento adverso pós-vacinação em primovacinados versus o risco de adoecer.

b) Viajante internacional:

Conforme disposto no *Regulamento Sanitário Internacional-2005 – RSI-2005*, para viajantes internacionais, a vacinação é recomendada segundo a situação epidemiológica de risco do país de destino e/ou pela exigência de comprovação da vacinação contra a febre amarela para entrada em alguns países. Essa comprovação é feita por meio do Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia emitido, no Brasil, por serviços públicos e privados cadastrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para esse fim. Segundo a atualização do **Anexo 7 do RSI, em 2014**, uma única dose de vacina febre amarela é necessária para conferir proteção ao longo da vida da pessoa vacinada. Assim, o CIVP passa automaticamente a ter validade por toda vida, não sendo necessário receber doses de reforço para emissão do certificado nem emissão de um novo CIVP para aqueles que já o possuem.

No entanto, para a emissão do CIVP, é fundamental que todas as informações da vacina febre amarela estejam corretamente registradas no comprovante de vacinação, pois esse certificado somente será emitido a partir dessas informações legíveis, e a validade terá início dez dias após a aplicação da vacina.

A lista de países que exigem o CIVP para ingresso em seu território e suas atualizações deve ser consultada por meio do **endereço eletrônico da Organização Mundial da Saúde (OMS)**. A lista dos serviços que emitem o CIVP no Brasil deve ser consultada no endereço eletrônico da Anvisa.

c) Estrangeiros que visitarão o Brasil:

Recomenda-se que os viajantes atualizem a sua situação vacinal conforme as orientações do calendário de vacinação do país de origem ou residência, previamente à chegada ao Brasil.

d) Vigência de circulação do vírus da febre amarela ou ocorrência de surto:

Nas localidades com detecção de circulação do vírus da febre amarela (caso humano, epizootia confirmada em primatas não humanos ou vetor infectado), devem ser implementadas ações imediatas de intensificação vacinal de forma seletiva, no intuito de alcançar coberturas vacinais de no mínimo 95%, em curto espaço de tempo.

Vale ressaltar que, diante do cenário de emergência epidemiológica, além da população-alvo, as pessoas não vacinadas ou sem comprovante de vacinação com 60 anos ou mais, as gestantes e as mulheres que estejam amamentando crianças com até 6 meses de vida devem ser consideradas. No entanto, é necessário observar as orientações de precauções para esses grupos.

Destaca-se que os indivíduos que receberam dose fracionada da vacina febre amarela devem ser considerados adequadamente imunizados, já que os estudos demonstram proteção conferida de pelo menos oito anos com essa dosagem.

Conservação da vacina

A conservação e a manipulação da vacina devem ser realizadas de acordo com o *Manual de Rede de Frio do Programa Nacional de Imunizações* (BRASIL, 2013a) e com o *Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação* (BRASIL, 2014), sendo fundamental para a manutenção da sua qualidade imunogênica. Portanto, algumas orientações precisam ser rigorosamente obedecidas em todas as instâncias da Rede de Frio (federal, estadual, regional, municipal e local), devendo a vacina ser conservada a -20°C , em freezer ou câmara fria negativa, ou à temperatura refrigerada, entre 2°C e 8°C . Uma vez armazenada à temperatura positiva, a vacina não poderá mais ser mantida em temperatura negativa. Na sala de vacinação, considerando as atividades de administração das vacinas, estas deverão obrigatoriamente estar conservadas em temperatura positiva, variando entre 2°C e 8°C , preferencialmente a 5°C .

Reconstituição da vacina

A vacina reconstituída deve ser mantida em temperatura de 2°C a 8°C , preferencialmente a 5°C . Mantidas essas condições, o prazo de validade após reconstituição é de seis horas.

Volume da dose e via de administração

Volume de 0,5 mL, exclusivamente por via subcutânea.

Vacinação simultânea

A vacina febre amarela pode ser administrada simultaneamente com a maioria das vacinas do **Calendário Nacional de Vacinação**, sem necessidade de qualquer intervalo, exceto as vacinas tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) ou tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) em crianças menores de 2 anos de idade. Nesse caso, deve ser respeitado o intervalo mínimo de 30 dias entre as 2 vacinas. Em situações especiais que impossibilitem manter esse intervalo, poderá ser de no mínimo 15 dias entre as doses.

Em situações nas quais exista o risco epidemiológico concomitante para as duas doenças (febre amarela e sarampo), em pessoas sem vacinação prévia, entende-se que o risco de não vacinação supere potenciais impactos negativos na resposta imune. Dessa forma, a vacinação simultânea deverá ser realizada sem levar em conta o intervalo entre as doses. Ressalta-se que a dose administrada deverá ser considerada válida e as doses de reforço necessitarão de agendamento conforme o calendário de vacinação vigente, de modo a respeitar o intervalo mínimo de 30 dias entre as doses.

Atenção às pessoas doadoras de sangue

- Após a administração da vacina, deve-se levar em consideração o impedimento para a doação de sangue por quatro semanas, conforme legislação vigente e evidência da literatura.
- Os serviços de hemoterapia devem organizar campanhas de doação de sangue e orientar os doadores a realizarem as doações antes de receberem a vacina, uma vez que a doação de sangue só poderá ser feita após 28 dias da aplicação da vacina.

Precauções

Algumas situações representam maior risco de eventos adversos pós-vacinação, sendo necessária uma avaliação criteriosa e individualizada do risco-benefício para a recomendação da vacina, sempre levando em consideração o cenário epidemiológico e as possíveis contraindicações para vacinação. Dessa forma, devem ser observadas as seguintes precauções:

- Pessoas com 60 anos e mais: o serviço de saúde deverá avaliar o risco-benefício da vacinação, levando em consideração o risco da doença e o risco de eventos adversos nessa faixa etária e/ou decorrentes de comorbidades.
- Gestantes, independentemente da idade gestacional: a vacinação está contraindicada. No entanto, na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem para área de risco de contrair a doença, o médico deverá avaliar o risco-benefício da vacinação.
- Mulheres que estejam amamentando crianças com até 6 meses de vida: a vacinação não está indicada, devendo ser adiada até a criança completar 6 meses. Na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem para área de risco de contrair a doença, o médico deverá avaliar a pertinência da vacinação. Importante ressaltar que, previamente à vacinação, o aleitamento materno deve ser suspenso por 28 dias (mínimo dez dias), com acompanhamento do serviço de Banco de Leite de referência. Em caso de mulheres que estejam amamentando e receberam a vacina de forma inadvertida, o aleitamento materno deve ser suspenso preferencialmente por 28 dias após a vacinação (com um mínimo de dez dias).
- Crianças menores de 13 anos, infectadas pelo HIV, assintomáticas e sem alteração imunológica: indica-se a vacinação. Crianças menores de 13 anos infectadas pelo HIV, assintomáticas e com alteração imunológica moderada: deve-se oferecer a vacinação. Adolescentes e adultos infectados pelo HIV, com >350 CD4/mm³ ($\geq 20\%$ do total de linfócitos): indica-se a vacinação. De 200 CD4/mm³ a 350 CD4/mm³ (15% a 19% do total de linfócitos): deve-se oferecer a vacinação, avaliando parâmetros clínicos e risco epidemiológico.
- Crianças de 6 a 8 meses de idade.
- A administração da VFA em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico ou com outras doenças de etiologia potencialmente autoimune deve ser avaliada caso a caso, pois há indicações de maior risco de eventos adversos nesse grupo.
- Pacientes com histórico pessoal de doença neurológica de natureza desmielinizante (síndrome de Guillain-Barré – SGB; encefalomielite aguda disseminada – Adem; e esclerose múltipla).
- Pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea) devem ser avaliados caso a caso, considerando o risco epidemiológico. Caso se decida pela vacinação, deve ser respeitado o prazo mínimo de 24 meses após o transplante.
- História de evento adverso grave após a vacina de febre amarela em familiares próximos (pais, irmãos, filhos).

Para detalhes, consultar o *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais* (BRASIL, 2019).

Contraindicações

- Crianças menores de 6 meses de vida.
- Pacientes com imunossupressão de qualquer natureza ou em tratamento com drogas imunossupressoras (corticosteroides, quimioterapia, radioterapia).
- Crianças menores de 13 anos infectadas pelo HIV com alteração imunológica grave. Para detalhes, consultar o Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais.
- Adultos infectados pelo HIV com $<200 \text{ CD4/mm}^3$ ($<15\%$ do total de linfócitos). Para detalhes, consultar o Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais.
- Pacientes em tratamento com medicamentos modificadores da resposta imune (infiximabe, etarnecepte, golimumabe, certolizumabe, abatacept, belimumabe, ustequinumabe, canaquinumabe, tocilizumabe, rituximabe, inibidores de CCR5, como maraviroc).
- Pacientes submetidos à transplante de órgãos, com imunodeficiência primária ou com neoplasia maligna.
- Indivíduos com história de reação anafilática comprovada em doses anteriores ou relacionada a substâncias presentes na vacina (ovo de galinha e seus derivados, gelatina bovina ou outras).
- Pacientes com história progressiva de doenças do timo (miastenia gravis, timoma, casos de ausência de timo ou remoção cirúrgica).

Para informações adicionais, consultar os manuais e documentos técnicos do Programa Nacional de Imunizações.

Eventos adversos pós-vacinação

Eventos adversos associados à VFA podem ocorrer, como manifestações locais e sistêmicas (Quadro 1).

a) Eventos adversos graves e VFA (EAG-VFA):

Constituem eventos adversos graves:

- As reações de hipersensibilidade.
- A doença viscerotrópica aguda associada à vacina febre amarela (DVA-VFA).
- A doença neurológica aguda associada à vacina febre amarela (DNA-VFA).
- Qualquer óbito inesperado ocorrendo até 30 dias após a vacinação contra febre amarela.

b) Reações de hipersensibilidade associada à vacina febre amarela:

Anafilaxia e manifestações alérgicas (exantema, urticaria, broncoespasmo) são eventos raros e podem ocorrer como reação a qualquer um dos componentes da vacina. Diferenciam-se das reações alérgicas simples (por exemplo, urticária, rinite alérgica, asma) pelo comprometimento simultâneo de múltiplos órgãos ou sistemas.

Pessoas com história comprovada de hipersensibilidade a ovo devem ser avaliadas por um médico antes de serem vacinadas para verificar o risco benefício dessa vacinação, que deverá ser realizada em locais com estrutura adequada para atendimento de urgência e emergência, e a pessoa deverá permanecer em observação na unidade por pelo menos duas horas após receber a vacina.

c) Doença viscerotrópica aguda associada à vacina febre amarela:

É definida como uma disfunção aguda de múltiplos órgãos que ocorre após a vacinação. Os sintomas iniciais de DVA-VFA são inespecíficos, incluindo febre, cefaleia, astenia, mialgia, artralgia, náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal, semelhantes às manifestações da doença febre amarela. Com a progressão da doença, pode ocorrer icterícia, trombocitopenia, elevação de transaminases hepáticas, bilirrubinas totais e creatinina. O quadro mais grave é caracterizado por hipotensão, hemorragia, insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória. Manifestações menos frequentes incluem rabdomiólise e coagulação intravascular disseminada (BRASIL, 2020a).

d) Doença neurológica aguda associada à vacina febre amarela:

As manifestações neurológicas surgem de uma a quatro semanas após a vacinação e em geral têm bom prognóstico. As manifestações clínicas dos eventos adversos neurológicos causados pela vacinação são variadas e assemelham-se àquelas comumente verificadas entre os indivíduos não vacinados. Febre, cefaleia, alterações do nível de consciência e rigidez de nuca podem estar presentes nos pacientes com meningoencefalite asséptica. A cefaleia intensa e prolongada é um sintoma frequente e pode ocorrer na fase inicial após a vacinação, sendo sinal de alerta para possíveis complicações neurológicas. A paralisia flácida, simétrica e ascendente é um sintoma comumente encontrado nos pacientes com síndrome de Guillain-Barré. Convulsões, alterações da consciência e desordens motoras (hemiplegia, ataxia, entre outras) também podem estar presentes nos pacientes com encefalomielite aguda disseminada (BRASIL, 2020a).

São consideradas doenças neurológicas agudas associadas à vacina febre amarela: meningite asséptica, encefalite, meningoencefalite, encefalomielite aguda disseminada, síndrome de Guillain-Barré, e outras manifestações autoimunes.

QUADRO 1 – Eventos adversos pós-vacinação e vacina febre amarela

EVENTOS ADVERSOS	DESCRIÇÃO	TEMPO DECORRENTE APLICAÇÃO/ EVENTO	FREQUÊNCIA	CONDUTA	EXAME
Manifestações locais	Dor, eritema e endureção por 1 a 2 dias.	1 a 2 dias	2% a 4%	Notificar abscessos, lesões extensas ou com limitação de movimentos.	Casos não graves: não contraindica revacinação.
Manifestações gerais	Febre, mialgia e cefaleia. Sintomas leves por 1 a 2 dias.	A partir do 3º dia	<4% (menor em revacinados)	Notificar e investigar aglomerados de casos.	Buscar casos em não vacinados. Não contraindica revacinação.
Anafilaxia	Hipotensão, choque, manifestações respiratórias e cutâneas.	De minutos após exposição ao imunobiológico. Na maioria dos casos, manifesta-se na primeira hora, podendo ocorrer em até 12 horas após a exposição. Apresentações bifásicas, em até 72 horas, têm sido descritas.	1,3 caso por 100 mil doses administradas	Notificar e investigar.	Contraindica revacinação.
DNA-VFA	Febre, cefaleia, confusão mental, letargia, convulsões, ataxia, afasia e paresia e sinais meníngeos.	1 a 30 dias	0,8 caso por 100 mil doses administradas, sendo mais elevada em pessoas ≥60 anos de idade (2,2 por 100 mil doses).	Notificar e investigar também outras síndromes neurológicas graves; diagnóstico diferencial.	Contraindica revacinação.
DVA-VFA	Síndrome íctero-hemorrágica.	3 a 4 dias, variando de 1 a 18 dias.	0,25 a 0,4 por 100 mil doses	Notificar e investigar imediatamente e coleta urgente de espécimes. (vide Anexos A e B)	Contraindica revacinação.

Fonte: BRASIL, 2020b.

Em todos os casos de eventos adversos pós-vacinação considerados graves, deve-se observar o protocolo de investigação descrito no *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação* (BRASIL, 2020b).

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. A. B. *et al.* Surveillance for Yellow Fever Virus in Non-Human Primates in Southern Brazil, 2001–2011: A Tool for Prioritizing Human Populations for Vaccination. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n. 3, p. e2741, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3953010/pdf/pntd.0002741.pdf>. Acesso em: 5 mar. 2021.

ARAÚJO, F. A. A. *et al.* Epizootias em primatas não humanos durante reemergência do vírus da febre amarela no Brasil, 2007 a 2009. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 20, n. 4, p. 519-526, 2011. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v20n4/v20n4a12.pdf>. Acesso em: 5 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Febre amarela: guia para profissionais de saúde**. Brasília, DF: MS, 2018. 67 p. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/18/Guia-febre-amarela-2018.pdf>. Acesso em: 5 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Rede de Frio do Programa Nacional de Imunizações**. 4. ed. Brasília, DF: MS, 2013a. 144 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_rede_frio4ed.pdf. Acesso em: 5 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de normas e procedimentos para vacinação**. Brasília, DF: MS, 2014. 176 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf. Acesso em: 5 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de contingência para resposta às emergências em saúde Pública: febre amarela**. Brasília, DF: MS, 2016. 48 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_contingencia_emergencias_febre_amarela.pdf. Acesso em: 5 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia de vigilância de epizootias em primatas não humanos e entomologia aplicada à vigilância da febre amarela**. 2. ed. Brasília, DF: MS, 2017. 100 p. Disponível em: https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/24/Guia_Epizootias_Febre_Amarela_2a_ed_atualizada_2017.pdf. Acesso em: 5 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais**. 5. ed. Brasília, DF: MS, 2019. 174 p. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros-referencia-imunobiologicos-especiais-5ed.pdf>. Acesso em: 5 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Manual de manejo clínico da febre amarela**. Brasília, DF: MS, 2020a. 55 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_manejo_clinico_febre_amarela.pdf. Acesso em: 5 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 4. ed. Brasília, DF: MS, 2020b. 340 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf. Acesso em: 5 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN)**. Brasília, DF: MS, 2013b. Disponível em: http://www.saude.gov.br/sinan_net. Acesso em: 24 fev. 2021.

POSSAS, C. *et al.* Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 113, n. 10, p. e180278, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/mioc/v113n10/1678-8060-mioc-113-10-e180278.pdf>. Acesso em: 5 mar. 2021.

TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 555-558, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n3/1665.pdf>. Acesso em: 5 mar. 2021.

VASCONCELOS, P. F. C. Febre Amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 2, p. 275-293, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v36n2/a12v36n2.pdf>. Acesso em: 5 mar. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Control de fiebre amarilla**: guía práctica. Washington, DC: WHO, 2005. (Publicación Científica y Técnica, n. 603). Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/OPS-Guia-practica-fiebreamarilla-2005.pdf>. Acesso em: 5 mar. 2021.

ANEXO A

INSTRUÇÕES PARA COLETA E ENCAMINHAMENTO DE AMOSTRAS PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE FEBRE AMARELA

CASOS HUMANOS SUSPEITOS

TIPO DE DIAGNÓSTICO (HUMANO)	TIPO DE MATERIAL	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
Sorologia	Soro ^a LCR ^b	Coletar o sangue sem anticoagulante a partir do 7º dia do início dos sintomas (preferencialmente até 30 dias). Separar no mínimo 3 mL do soro para sorologia.	Tubo plástico estéril com tampa de rosca devidamente identificado e conservado em freezer a -20°C.	Colocar a amostra em saco plástico individualizado dentro de outro saco plástico. Transportar em caixa de transporte de amostra biológica com gelo comum ou reciclável.	Acompanha ficha com dados clínicos e epidemiológicos do paciente.
Isolamento viral	Sangue/soro LCR ^b Urina	Coletar o sangue sem anticoagulante entre 1 e 7 dias (ideal até o 5º) após o início dos sintomas. Reservar 1 mL de sangue ou separar 2 mL de soro para isolamento viral e RT-PCR. Coletar 5 mL de urina até o 15º dia após o início dos sintomas.	Tubo plástico estéril resistente a temperatura ultrabaixa (criotubo), com capacidade de 2 mL, com tampa de rosca e anel de vedação, devidamente identificado. Conservar em freezer a -70°C.	Colocar em saco plástico individualizado dentro de outro saco plástico. Transportar em caixa de transporte de amostras biológicas com gelo seco.	Acompanha ficha com dados clínicos e epidemiológicos do paciente. No caso de óbito, puncionar o sangue direto do coração.
	Vísceras	Coletar fragmentos pequenos (8 g a 10 g) do fígado, baço, rim, coração, pulmão e cérebro, em até 24 horas após o óbito.	Frasco plástico estéril com tampa de rosca resistente a temperatura ultrabaixa, devidamente identificado, com capacidade de 15 mL. Conservar em freezer a -70°C.	Colocar em saco plástico individualizado dentro de outro saco plástico. Transportar em caixa de transporte de amostras biológicas com gelo seco.	Colocar cada fragmento individualmente em frascos separados e devidamente identificados (paciente, data da coleta e vísceras).

continua

conclusão

TIPO DE DIAGNÓSTICO (HUMANO)	TIPO DE MATERIAL	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
PCR	Soro Vísceras Urina	Coletar o sangue sem anticoagulante entre 1 e 10 dias após o início dos sintomas. Separar no mínimo 3 mL de soro para PCR. Coletar 5 mL de urina até o 15º dia após o início dos sintomas.	Tubo resistente a temperatura ultrabaixa (criotubo), com capacidade de 2 mL, com tampa de rosca e anel de vedação, devidamente identificado. Conservar em freezer a -70°C.	Colocar em saco plástico individualizado dentro de uma canaleta identificada no botijão de nitrogênio líquido ou em caixa de transporte de amostras biológicas com gelo seco.	Acompanha ficha com dados do paciente.
Histopatológico imuno-histoquímica	Vísceras	Coletar fragmentos pequenos (2 cm ³ a 3 cm ³) de cérebro, fígado, rins, coração, baço, pulmão, sinóvia, músculo esquelético e demais tecidos que apresentem alterações macroscópicas até 48 horas após o óbito.	Colocar os fragmentos de víscera em frasco estéril, com tampa de “boca” larga e de rosca, contendo formalina tamponada 10% com volume 10 vezes maior que o volume dos fragmentos, devidamente identificado.	Colocar os frascos em caixa de transporte de amostra biológica SEM GELO. Conservar em temperatura ambiente. Nunca congelar.	Usar formalina tamponada a 10%, com volume 10 vezes maior que o volume dos fragmentos. Acompanha ficha com dados do paciente.

^aPara obter amostras pareadas para pesquisa de anticorpos, deve-se fazer a primeira coleta de sangue na fase aguda (primeiro ao décimo dia após o início dos sintomas), e a segunda na fase convalescente (15º ao 30º dia após o início dos sintomas).

^bColetar em quadros com comprometimento neurológico: adulto – 3 mL; criança – 1 mL.

ANEXO B

INSTRUÇÕES PARA COLETA E ENCAMINHAMENTO DE AMOSTRAS PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE FEBRE AMARELA

PRIMATAS NÃO HUMANOS (PNHS) – MACACOS

TIPO DE DIAGNÓSTICO (PRIMATA)	TIPO DE MATERIAL	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
Isolamento viral e PCR	Sangue/ soro	Coletar o sangue sem anticoagulante. Colher de 2 mL a 6 mL (animais com até 3 kg), ou de 6 mL a 10 mL (animais acima de 6 kg). Em animais mortos, colher 6 mL a 10 mL por punção cardíaca.	Tubo resistente à temperatura ultrabaixa (criotubo), com capacidade de 2 mL, com tampa de rosca e anel de vedação, devidamente identificado. Utilizar 3 tubos e colocar de 0,5 mL a 1 mL de sangue ou soro em cada um. Conservar em freezer a -70°C.	Colocar em saco plástico individualizado dentro de uma canaleta identificado no botijão de nitrogênio líquido ou em caixa de transporte de amostras biológicas contendo gelo seco.	Acompanha ficha de epizootia com dados do PNH. O tempo máximo para a coleta não deve ultrapassar 6 horas da morte do animal. Enviar material para o Lacen.
	Visceras	Coletar fragmentos pequenos (0,5 cm de espessura x 2 cm de comprimento) do fígado, rim, coração, baço, pulmão, linfonodos e cérebro. A obtenção das amostras deverá ser feita o mais precocemente possível (idealmente, em até 8 horas após o óbito; no máximo, em 24 horas).	Frasco plástico estéril com tampa de rosca resistente à temperatura ultrabaixa, com capacidade de 15 mL. Conservar em freezer a -70°C.	Colocar em saco plástico individualizado dentro de uma canaleta identificado no botijão de nitrogênio líquido ou em caixa de transporte de amostras biológicas contendo gelo seco.	Acompanha ficha de epizootia com dados do PNH. Colocar o fragmento de cérebro em frascos separados dos demais fragmentos. Os órgãos devem ser armazenados separadamente. Enviar material para o Lacen.

continua

conclusão

TIPO DE DIAGNÓSTICO (PRIMATA)	TIPO DE MATERIAL	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
Histopatológico imuno-histoquímica	Vísceras	Coletar fragmentos pequenos (2 cm ³ a 3 cm ³) de fígado, rim, baço, coração, pulmão, linfonodos e cérebro. A obtenção das amostras deverá ser feita o mais precocemente possível (idealmente, em até 8 horas após o óbito; no máximo, em 24 horas).	Colocar os fragmentos de vísceras em frasco com tampa de rosca contendo formalina tamponada.	Colocar os frascos em caixa de transporte de amostra biológica sem gelo. Conservar em temperatura ambiente.	Acompanha ficha de epizootia com dados do PNH. Usar formalina tamponada a 10%, com volume 10 vezes maior que o volume dos fragmentos. Enviar material para o Lacen.

ANEXO C

INSTRUÇÕES PARA COLETA E ENCAMINHAMENTO DE AMOSTRAS PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE FEBRE AMARELA

ENTOMOLOGIA: AMOSTRAS DE MOSQUITOS POTENCIALMENTE VETORES

TIPO DE DIAGNÓSTICO (VETOR)	TIPO DE MATERIAL	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
Taxonomia, isolamento viral e PCR	Mosquitos	Os mosquitos deverão ser capturados por meio de puçá entomológico e aparelho de sucção oral. Em áreas de matas fechadas com dossel florestal elevado, as amostras de mosquitos adultos deverão ser obtidas tanto no nível do solo quanto no nível da copa das árvores.	Os mosquitos capturados deverão ser acondicionados em criotubos e armazenados em nitrogênio líquido, ou gelo seco, ainda vivos.	Colocar em embalagem apropriada de isopor, utilizando gelo seco em quantidade suficiente para que chegue ao destino em condições adequadas.	Acompanhar ficha de investigação entomológica preenchida com informações de cada amostra, com data, local, horário, método e modalidade.